

Psychophysikalische Korrelate
veränderter Schmerzwahrnehmung
bei chronischen Schmerzpatienten

Klaus van Ackern¹, Detlef-Michael Albrecht¹, Silke Haas¹,
Rupert Hölzl², Dieter Kleinböhl², Andreas Möltner²,
Peter-Michael Osswald³, Claudia Rommel¹.

F O R S C H U N G S B E R I C H T E

AUS DEM

OTTO - SELZ - INSTITUT

FÜR

PSYCHOLOGIE UND ERZIEHUNGSWISSENSCHAFT

DER

UNIVERSITÄT MANNHEIM (WH)

Psychophysikalische Korrelate veränderter Schmerzwahrnehmung bei chronischen Schmerzpatienten

Klaus van Ackern¹, Detlef-Michael Albrecht¹, Silke Haas¹,
Rupert Hölzl², Dieter Kleinböhl², Andreas Möltner²,
Peter-Michael Osswald³, Claudia Rommel¹.

¹) Inst. f. Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Klinikum der Stadt Mannheim

²) Labor für Klinische Psychophysiologie, Otto-Selz-Institut für Psychologie und
Erziehungswissenschaften, Universität Mannheim

³) Inst. f. Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Stadtklinik Hanau

Forschungsbericht Nr. 33

1994

Gefördert aus dem Forschungsfond der Fakultät für Klinische Medizin Mannheim

Universität Heidelberg (Projekte 21/93 & 23/94). Projekt:

"Klinische Validierung psychophysikalischer und autonomer Prädiktoren
und Verlaufsindikatoren der Wirkung somatischer und psychologischer Behandlungen
bei chronischen Schmerzen"

Poster zur 19. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft
zum Studium des Schmerzes e.V. / Oktober 1994 in Dresden

1. Einleitung

Als mögliche Ursache der Chronifizierung von Schmerzen werden auf verschiedenen Verarbeitungsstufen des nozizeptiven Systems *Sensibilisierungsvorgänge* beschrieben, die teilweise langfristige Veränderungen der Schmerzwahrnehmung bewirken können. Solche Prozesse wurden sowohl im Bereich der peripheren Reizleitung als auch im Zentralnervensystem gefunden. Mechanismen der Sensibilisierung auf spinaler und thalamo-kortikaler Verarbeitungsstufe der Schmerzwahrnehmung werden derzeit unter dem Oberbegriff der *zentralen Neuroplastizität* beschrieben (Coderre, Katz, Vaccarino & Melzack 1993). Unter bestimmten Reizbedingungen kann in nozizeptiven Neuronen im Hinterhorn des Rückenmarks Sensibilisierung in Form von erhöhter Entladungsfrequenz, prolongierter Entladungsdauer über die eigentliche Reizapplikation hinaus ('windup') sowie die Vergrößerung der rezeptiven Felder der betroffenen Neurone beobachtet werden (Coderre et al. 1993).

Obwohl Sensibilisierungsprozesse scheinbar charakteristisch für Schmerzwahrnehmung und Chronifizierung von Schmerz sind, ist es nach wie vor schwierig, die perzeptiven Korrelate solcher Prozesse in psychophysikalischen Kennwerten experimenteller Schmerzmodelle nachzuweisen. Die klassischen Methoden der Psychophysik erfassen scheinbar eher statische Aspekte der Schmerzwahrnehmung (Schwellen) und sind nicht für die Erfassung dynamischer Anpassungsprozesse der Schmerzwahrnehmung geeignet. Weiterhin erscheinen Dauer und Intensität experimenteller Schmerzreize eher ungeeignet zur Modellierung klinischer Schmerzen. Die für den klinischen Schmerz typischen pathischen Schmerzkomponenten, die sich in den Aspekten des Schmerzleidens, der Bedrohlichkeit sowie der Unkontrollierbarkeit des Schmerzreizes ausdrücken, können in den experimentellen Schmerzmodellen schon aus ethischen Gründen nur in Ansätzen realisiert werden. Unsere experimentellen Prozeduren wurden auf der Basis des tonischen Hitzeschmerzmodells mit Kontaktreizung entwickelt, das die folgenden Anforderungen hinsichtlich valider klinischer Reizmodelle erfüllen kann: Tonische Hitzereize können sehr präzise in einem weiten Temperaturbereich appliziert werden, sie sind leicht wiederholbar und bei Beachtung bestimmter zeitlicher und intensitätsbezogener Grenzen völlig ungefährlich für den Probanden (Pb). Dynamische Anpassungsprozesse des nozizeptiven Systems, wie Sensibilisierung oder Gewöhnung können im Verlauf tonischer Reize in charakteristischer Weise beobachtet werden, wie schon

ältere Untersuchungen belegen (Green & Hardy, 1962; LaMotte, 1979; Severin, Lehmann & Strian, 1985).

2. Fragestellungen

In der vorliegenden Studie wird der Versuch gemacht, im experimentellen Schmerzmodell tonischer Hitzreize klinisch relevante Parameter der Schmerzwahrnehmung zu identifizieren, die eine gegenüber den Verfahren der klassischen Psychophysik verbesserte klinische und diskriminante Validität besitzen. Folgende Detailfragestellungen zu diesem Problem werden untersucht:

1. Wie unterscheiden sich klassische psychophysikalische Schmerzschwellen (Grenzverfahren) von Schmerzschwellen auf der Basis tonischer Reize ?
2. Können im tonischen Hitzeschmerzmodell dynamische Veränderungen der Schmerzwahrnehmung beobachtet werden, die in charakteristischer Weise eine funktionale Beziehung zur Reizintensität aufweisen ?
3. Kann bei Wahrnehmungsveränderungen im Verlauf tonischer, schmerzhafter Reize Sensibilisierung als wichtiges Merkmal der Schmerzverarbeitung beobachtet werden ?
4. Unterscheiden sich die Kennwerte des tonischen Hitzeschmerzmodells bei Gesunden und chronischen Schmerzpatienten und hat dabei die Sensibilisierung als Merkmal von Chronifizierung von Schmerzen eine besondere Bedeutung ?

3. Methodik

Gesunde Probanden (N=23) im Alter von 21-47 Jahren (30.8 ± 8.3) wurden mit einer heterogenen Gruppe *chronischer Schmerzpatienten* (N=30) im Alter von 17-77 Jahren (46.6 ± 14.4) verglichen. Die Diagnosen in der Patientengruppe umfassten chronische Wirbelsäulensyndrome (50%), Spannungskopfschmerz (20%), Migräneformen (13%) und andere Kopfschmerzsyndrome (17%). Die Patienten wurden unbehandelt im Rahmen der Erstuntersuchung in der Schmerzambulanz des Klinikums Mannheim untersucht. Alle Patienten hatten zu diesem Zeitpunkt länger als 6 Monate Schmerzen ohne erkennbare organische Ursache. Medikation mit Psychopharmaka oder Analgetika war Ausschlusskriterium.

Reizgerät: Die experimentelle thermo-nozizeptive Stimulation wurde mit einer com-

putergesteuerten Kontaktthermode durchgeführt (PATH-Tester MPI 100, Fa. Phywe 1988), mit der die Applikation von Temperaturreizen in einem weiten Temperaturbereich von 12 bis 52°C mit einer relativen Genauigkeit von 0.05°C möglich ist. Diese Reize werden entweder vom Steurrechner vorgegeben oder vom Pb über ein Tastenfeld eingestellt. Zur Einschätzung von relativen Empfindungsänderungen während tonischer Stimulation wird eine Schätzskala über ein separates Computerdisplay dargeboten. Auf einer senkrecht stehenden grafischen Ratingskala mit dem Nullpunkt in der Mitte, einer nach oben positiven Teilung und einer nach unten negativen Teilung in 1/10°C kann der Pb mit Hilfe des Tastenfelds und einem Cursor Einschätzungen vornehmen.

Die *Phasische Schmerzschwelle* wird über ein klassisches Grenzverfahren ermittelt, bei der der Pb einen kontinuierlichen Temperaturanstieg bei Erreichen einer 'eben schmerzhaften' Empfindung mit einem Tastendruck beendet. Der Mittelwert von 5 solcher Endtemperaturen wird als '*Phasische Schmerzschwelle*' bezeichnet.

Die *Prozedur der 'subjektiven Sensitivierung'* entspricht einer Weiterentwicklung des ursprünglichen Verfahrens von Severin et al. (1985) (Abb. 1). Im Verlauf einer Untersuchung werden insgesamt 12 tonische Temperaturreize in einem für jeden Probanden individuell ermittelten Temperaturbereich nahe der Schmerzschwelle appliziert. Der Proband stellt bei den ersten drei Reizen zunächst selbst mit Hilfe des Tastenfeldes eine 'gerade schmerzhafte Temperatur' ein und bestätigt die erfolgreiche Justierung mit einem Tastendruck ('*Selbsteingestellte Schmerzschwelle*'). Die aktuelle Thermodentemperatur wird nun über insgesamt 30 Sekunden tonische Reizung konstant gehalten. Die ersten 5 Sekunden dieses Reizes bezeichnen ein 'Merkeintervall', in welchem der Proband sich die Empfindung am Reizort einprägt (Abb. 1). Am Ende des tonischen Reizes wird der Proband aufgefordert, mit Hilfe der auf einem Computerschirm dargebotenen graphischen Ratingskala zu schätzen, wie sich für ihn die Temperaturempfindung im Vergleich zum Merkeintervall verändert hat (ΔE -Reaktion). Unmittelbar danach führt der Pb eine Nachregulierung der Thermodentemperatur auf die anfängliche Empfindung während des Merkeintervalls aus (ΔT -Reaktion). Da bei den Selbsteinstellungen zu Beginn die subjektive Schmerzschwelle eingestellt wurde, wird diese nachgeregelte Temperatur auch als '*Tonische Schmerzschwelle*' bezeichnet. Nach dieser Einstellung wird die Thermodentemperatur automatisch auf den Ausgangswert von

40°C zurückgeregelt (Abb. 1). Nach einer kurzen Pause erfolgt dann der nächste Reiz. Die folgenden neun Reize werden als sogenannte Festreize vom Steuerrechner vorgegeben. Die Intensitäten der Reize werden relativ zu der aus der letzten Selbsteinstellung ermittelten individuellen Schmerzschwelle festgelegt (Abb. 2). Drei Reize in Abständen von 0.33°C werden unterhalb der Schmerzschwelle appliziert und fünf Reize im selben Intervallabstand oberhalb, so daß ein schwellennaher Bereich von 2.67°C von den Festreizen überdeckt wird (Abb. 2). Als Meßwerte jedes einzelnen Reizes werden die initiale Reiztemperatur T1, die nachgeregelte Temperatur T2 sowie deren Differenz ΔT und das subjektive Rating der Temperaturänderung auf der grafischen Ratingskala ΔE vom Steuerrechner gespeichert.

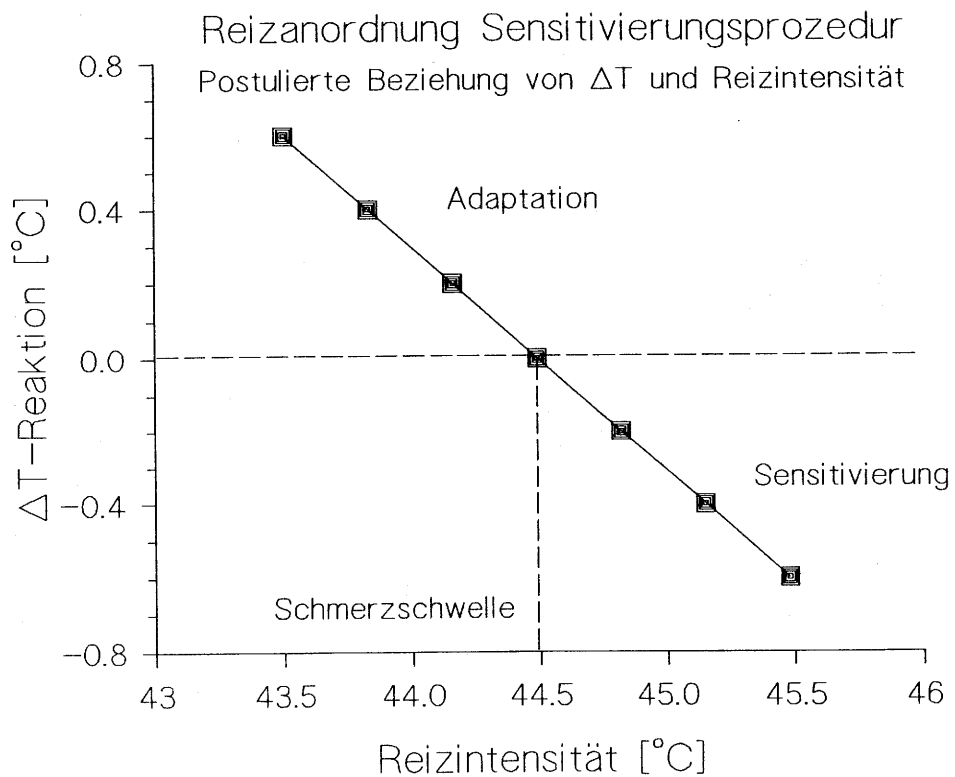
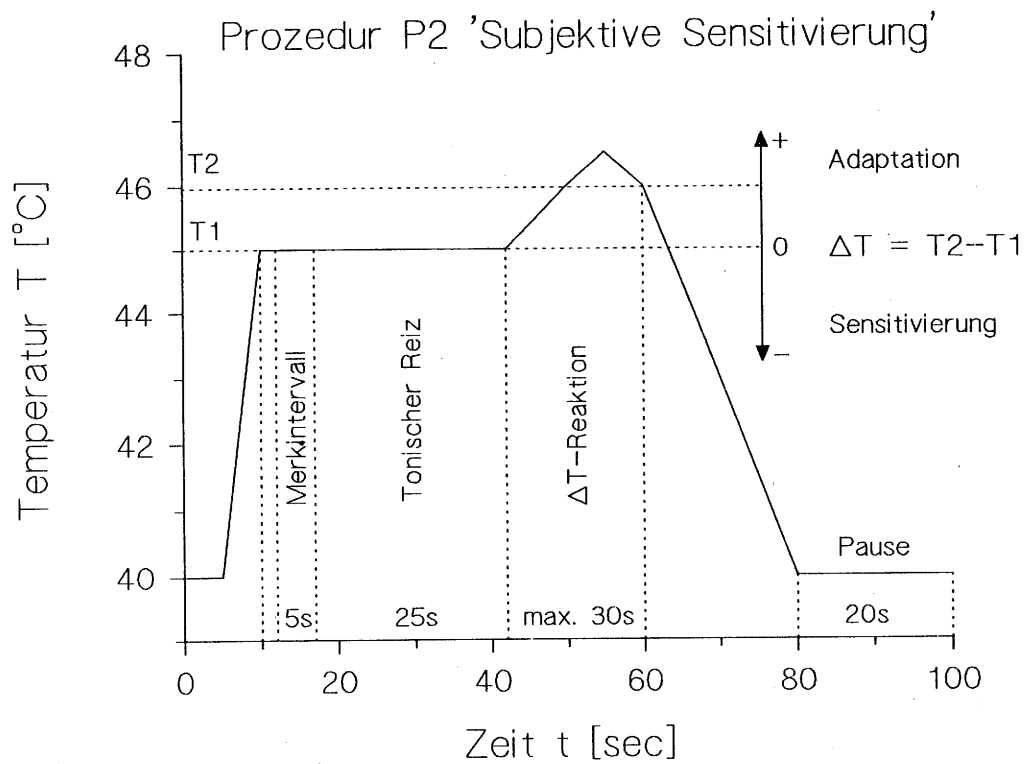


Abb. 1 & 2: Prozedur der subjektiven Sensitivierung

Statistische Auswertung: Alle Gruppenvergleiche werden mit dem U-Test (Mann & Whitney) bei einem Alpha-Risiko von 5% durchgeführt. Für die Vergleiche abhängiger Daten wird der Vorzeichenrangtest nach Wilcoxon bei einem Alpha-Risiko von 5% verwendet. Zum Nachweis von Empfindungsänderungen während tonischer Stimulation wird für jede Festreizstufe mit dem Wilcoxon-Test geprüft, ob sich die abhängigen Parameter ΔT und ΔE signifikant von 0 unterscheiden. Wegen der simultanen Testung wird eine Bonferoni-Adjustierung des Alpha-Risikos auf 0.6% vorgenommen. Auch die Gruppenvergleiche der Wahrnehmungsveränderungen während tonischer Reizung werden mit multiplen Tests (Mann-Whitney-U-Test) durchgeführt und deshalb mit einem adjustierten Alpha-Niveau von 0.6% beurteilt.

4. Ergebnisse

Vergleich tonischer und phasischer Schmerzschwellen: Die Darstellung zeigt, daß bei beiden Untersuchungsgruppen die Intensitäten tonischer Schwellen geringer sind als die korrespondierenden phasischen Schwellenwerte (Abb. 3 & 4). Dies bedeutet, daß die tonischen Reize schmerzhafter empfunden werden als phasische Reize, da hier die subjektive Schwelle schon bei geringeren Reizintensitäten erreicht wird. Bei den Patienten scheint dieser Effekt noch stärker ausgeprägt als bei den Gesunden, da die Regressionsgerade in dieser Gruppe flacher verläuft (Abb. 4). Bei Ausschluß der häufigen Extremwerte in der Patientengruppe ergibt sich jedoch fast genau derselbe lineare Zusammenhang zwischen den beiden Schwellenmaßen ($SS_{TON} = 0.464 * SS_{PHAS} + 23.18$). Die Mediane aller Schwellenmaße unterscheiden sich innerhalb und zwischen den Gruppen nicht signifikant, d.h. einfache Schwellenparameter haben keine diskriminante Validität. Jedoch wird innerhalb der Untersuchungsgruppen konsistent eine erhöhte Variabilität der phasischen Schmerzschwellen gefunden (Abb. 3 & 4). Ein Vergleich der Abweichungsbeträge vom Mittelwert von tonischen und phasischen Schwellen ergibt sig. Unterschiede der Varianzen bei den Gesunden ($p=0.008$); bei den Patienten ist der Unterschied immerhin noch als Trend feststellbar ($p=0.068$). Für tonische Reize könnte demnach eine geringere Verzerrung der subjektiven Schmerzschwelle durch individuelle Reaktions- und Urteilstendenzen vorliegen, als für phasische Reize.

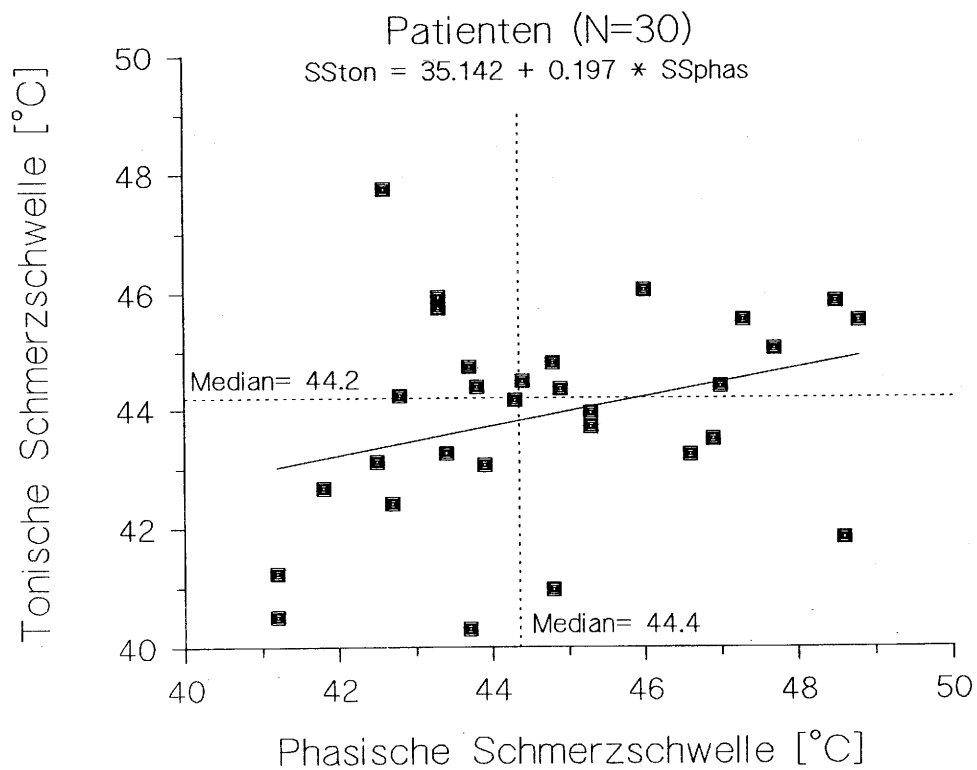
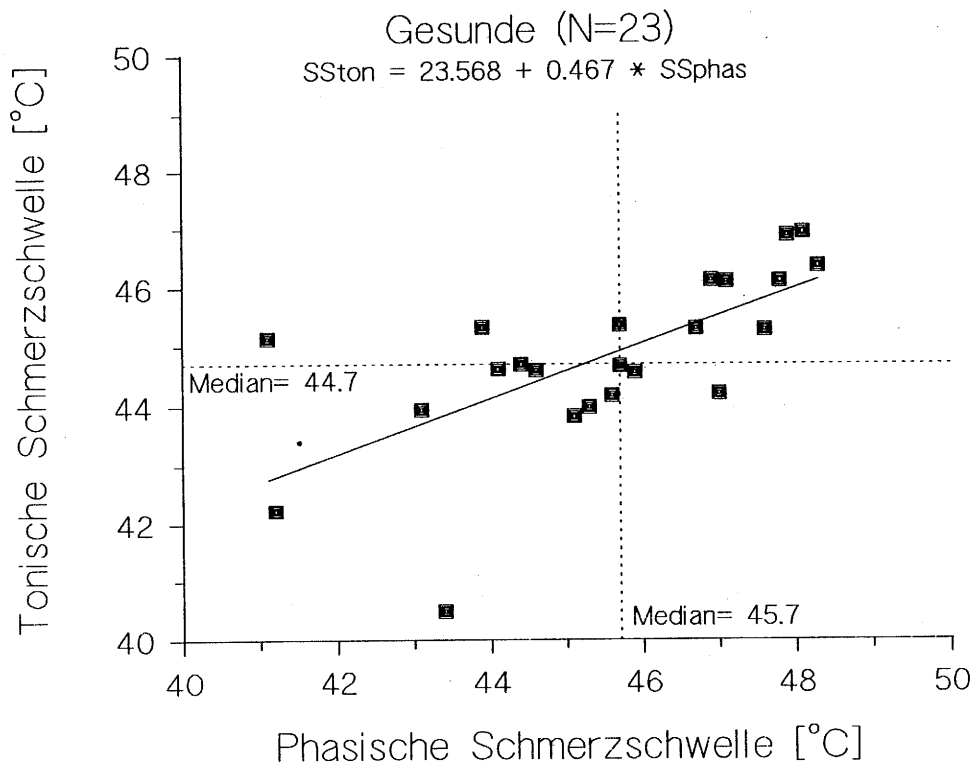


Abb. 3 & 4: Phasische und tonische Schmerzschwellen: a) Gesunde b) Patienten

Anpassungsprozesse der Schmerz Wahrnehmung im Verlauf tonischer Reize: Die Kennwerte der Empfindungsänderung während tonischer Hitzereize, ΔT und ΔE , zeigen eine deutliche Abhängigkeit der Werte von der relativen Reizintensität, wobei mit größeren Reizen ΔT kleiner und ΔE größer wird (Tab. 1). Die Zunahme von ΔE mit steigender Intensität der Reize erfolgt weitgehend linear (Trendtest nach Page; Gesunde $p < 0.0005$; Patienten $p < 0.0001$). Für die ΔT -Reaktion kann ein linearer Trend nur für die Patientengruppe festgestellt werden ($p < 0.0001$). Die Korrelationen von ΔT und ΔE mit der Reizintensität (Tab. 1) deuten eine inverse Beziehung der beiden Maße an, die sich im Zusammenhang von ΔT - mit ΔE -Reaktion bestätigt findet und die der beabsichtigten prozeduralen Logik entspricht: Bei einer Zunahme der subjektiven Empfindungsstärke im Verlauf des tonischen Reizes wird bei der Abfrage der ΔE -Reaktion ein positiver Wert angegeben, der dann konsequenterweise von einem Herunterregeln der Temperatur bzw. einer negativen ΔT -Reaktion beantwortet werden muß. Sowohl Gesunde als auch Patienten scheinen demnach die Justierung der Temperatur auf das anfängliche Empfindungsurteil (ΔT) konsistent mit ihrer subjektiven Einschätzung der Empfindungsänderung (ΔE) durchzuführen.

Tabelle 1

Zusammenhang von Anpassungsprozessen und Reizintensität

<i>Rangkorrelationen</i>	<i>Gesunde (N=23)</i>	<i>Patienten (N=30)</i>
<i>Individuelle Daten:</i>		
$\Delta T - \Delta E$	- 0.709 ***	- 0.732 ***
ΔT - rel. Reizintensität	- 0.346 *	- 0.490 ***
ΔE - rel. Reizintensität	0.300 **	0.688 ***

Wilcoxon Signed Rank Test für $|r| < 0$

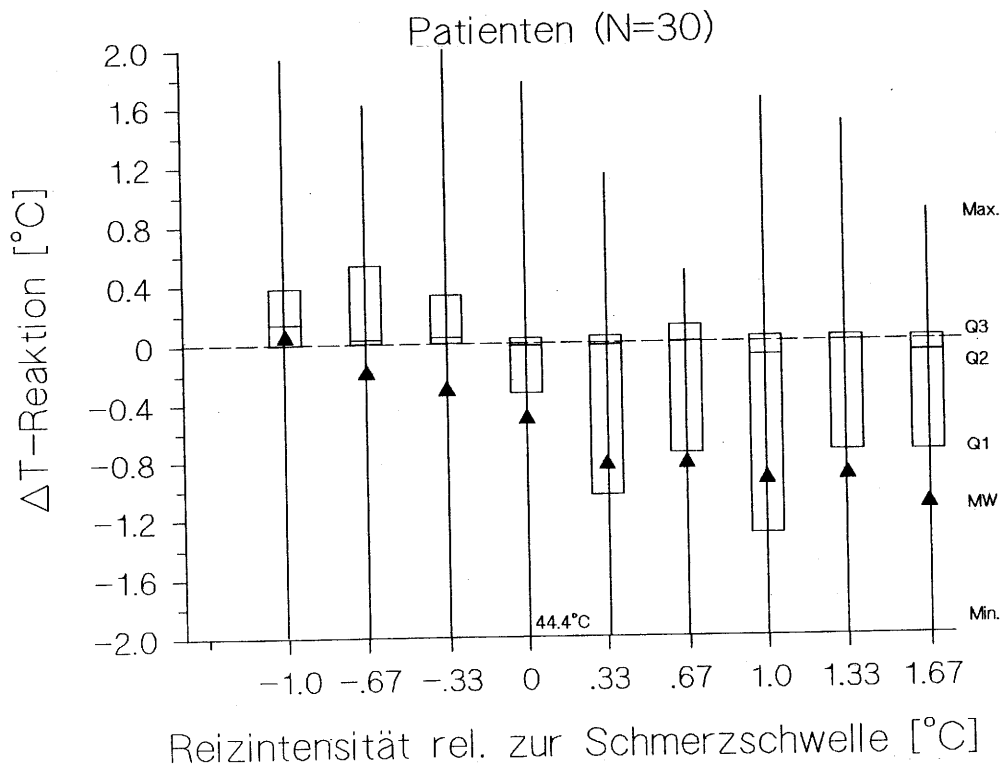
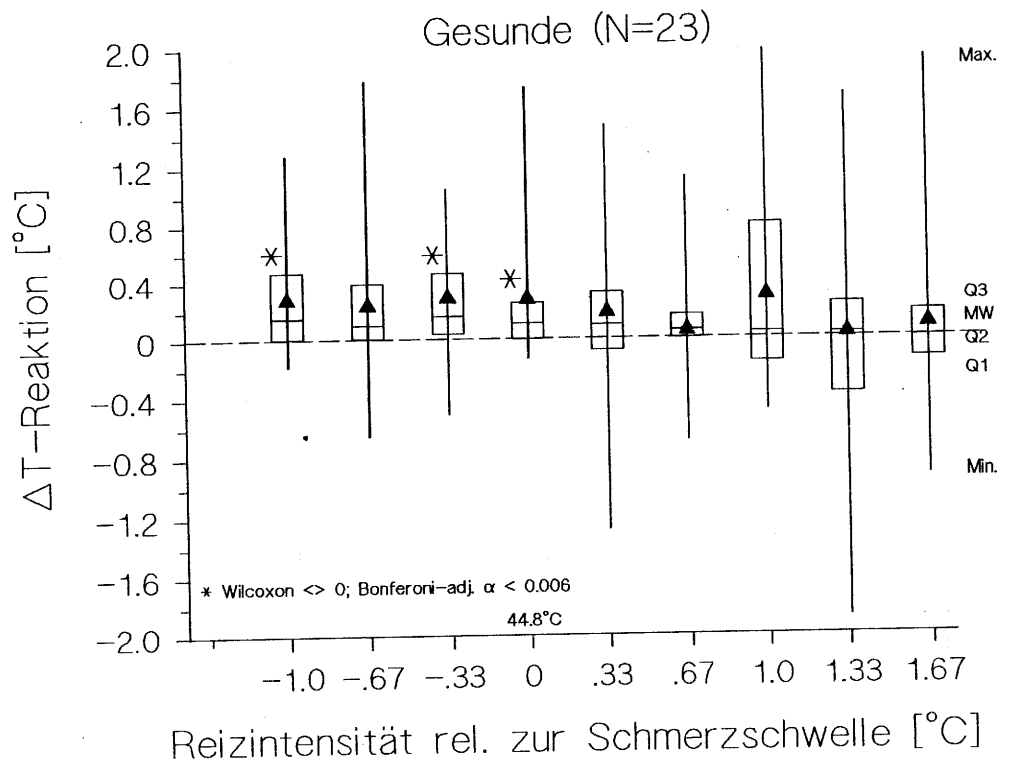


Abb. 5 & 6: Boxplot ΔT -Reaktion vs. relativer Reizintensität: a) Gesunde b) Patienten)

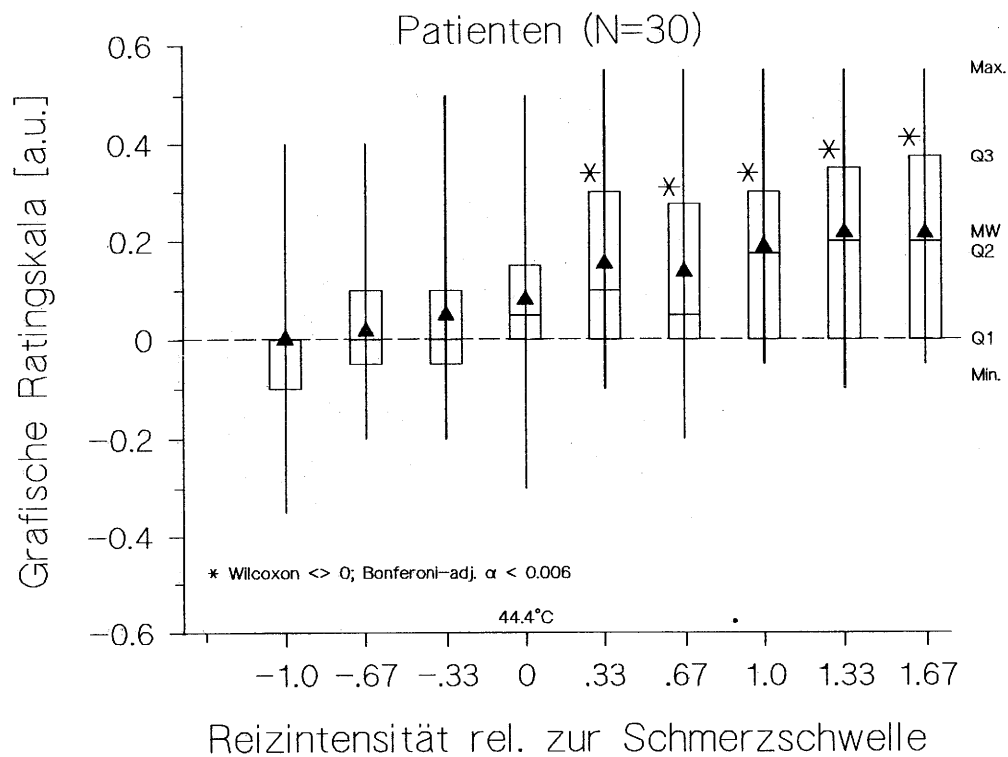
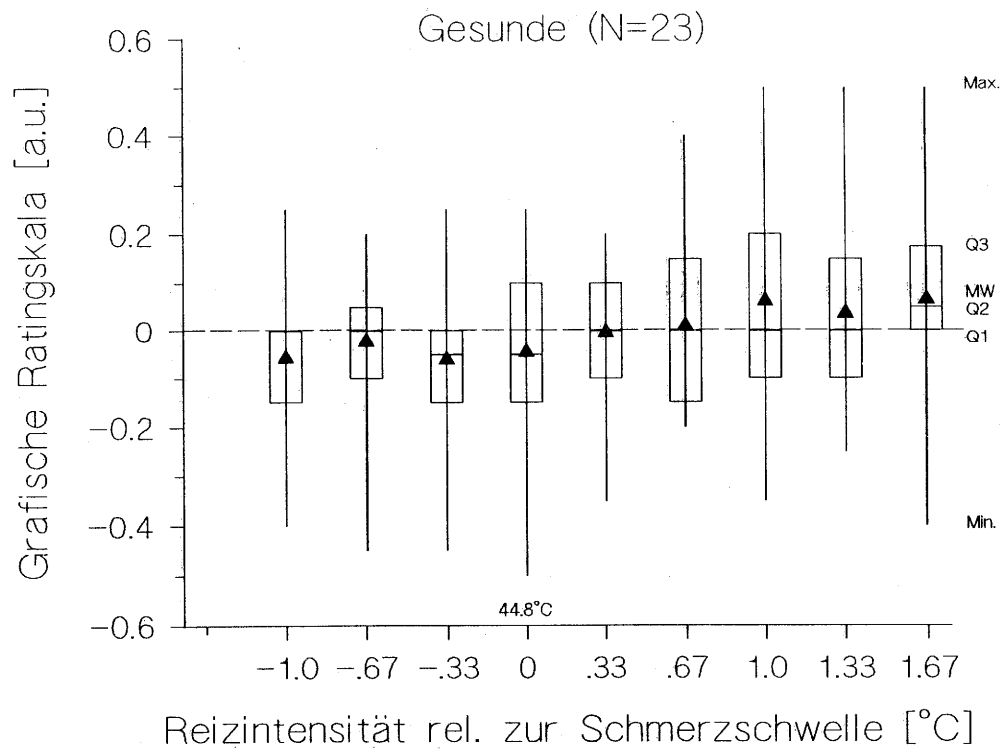


Abb. 7 & 8: Boxplot ΔE -Reaktion vs. relativer Reizintensität: a) Gesunde b) Patienten)

Sensibilisierung als Merkmal der Schmerzverarbeitung: Die Analyse der mittleren ΔT -Reaktionen über den relativen Festreizstufen zeigt in der *Gruppe Gesunder* bei nicht-schmerzhaften Reizintensitäten signifikant positive ΔT -Werte, das heißt Gewöhnung im Verlauf tonischer Hitzereize (Abb. 5). Bei schmerzhaften Reizen unterscheiden sich die Werte nicht sig. von Null, d.h. es ist weder eindeutig Gewöhnung noch Sensibilisierung meßbar. Für die ΔE -Reaktion ist bei den Gesunden eine leichte Gewöhnung bei Reizen unterhalb der Schmerzschwelle und eine leichte Sensibilisierung bei Reizen oberhalb der Schmerzschwelle erkennbar (Abb. 7); allerdings weichen die mittleren Werte nicht sig. von Null ab. Das wichtigste Charakteristikum der Anpassungsreaktionen Gesunder an tonische Hitzereize läßt sich also mit Gewöhnung oder Adaptation bei nicht-schmerzhaften Reizen bezeichnen, während bei schmerzhaften Reizen weder eindeutig Gewöhnung noch Sensibilisierung meßbar ist.

Die *Gruppe chronischer Schmerzpatienten* zeigt im Verhaltensmaß der ΔT -Reaktion bei nicht-schmerzhaften Reizen keine eindeutige Gewöhnung sondern eher einen Trend zur Sensibilisierung, der sich bei schmerzhaften Reizen in zunehmend kleineren ΔT -Reaktionen fortsetzt (Abb. 6). Im Maß der subjektiven Empfindungsänderung ΔE wiederholt sich der frühe Trend zur Sensibilisierung bei nicht-schmerzhaften Reizen konsistent mit dem Verhaltensmaß und geht bei schmerzhaften Intensitäten in eine ausgeprägte Sensibilisierung über, die für alle Reize oberhalb der selbsteingestellten Schmerzschwelle signifikant ist (Abb. 8).

Vergleich der Sensibilisierungsneigung bei Gesunden und Schmerzpatienten: Eine Kontrolle der absoluten Ausgangslage der Festreizstufen erbringt für Gesunde (Median 44.8) und Patienten (Median 44.4) keine signifikanten Unterschiede (U-Test; $p > 0.20$). Dies bedeutet, daß die beiden Gruppen nicht bei unterschiedlichen Reizintensitäten untersucht wurden. Trotzdem werden sowohl in der subjektiven Einschätzung der Empfindungsänderung im Verlauf tonischer Hitzereize ΔE (U-Tests; $p < 0.006$) als auch im Verhaltensmaß der ΔT -Reaktion (U-Tests; $p < 0.006$) signifikante Unterschiede zwischen Gesunden und Patienten gefunden, die auf eine gegenüber Gesunden erhöhte Sensibilisierungsneigung der Patienten schließen lassen. Der Vergleich der mittleren ΔT -Reaktionen sowie des subjektiven Ratings ΔE zeigt, daß Gesunde gegenüber Patienten eher durch Gewöhnung bei nicht-schmerzhaften oder schwelennahen Reizen charakterisiert sind und Patienten gegenüber Gesunden eher durch Sensibilisierung bei

schmerzhaften Reizen.

Sensibilisierungsneigung in Patienten-Subgruppen: Ein erster Versuch, die Patientengruppe in Subgruppen zu unterteilen zeigt, daß die verstärkte Sensibilisierungsneigung vor allem bei Patienten mit chronischen Wirbelsäulensyndromen (N=15) auftritt, während die Patienten einer gemischten Kopfschmerzgruppe (N=15) eher den Gesunden (N=23) ähnlich sind (Abb. 9 & 10). Eine Rangvarianzanalyse zeigt signifikante Gruppenunterschiede unter der Festreizbedingung 1.33°C oberhalb der selbsteingestellten Schmerzschwelle ($\chi^2=11.04$; $p<.004$; Bonferoni-adjustiertes $\alpha=0.006$), die vor allem auf Unterschiede zwischen Gesunden und der Gruppe chronischer Wirbelsäulensyndrome zurückgehen (multiple Vergleiche nach Nemenyi). Signifikante Unterschiede zwischen den Patientengruppen werden allerdings nicht gefunden (Abb. 9 & 10).

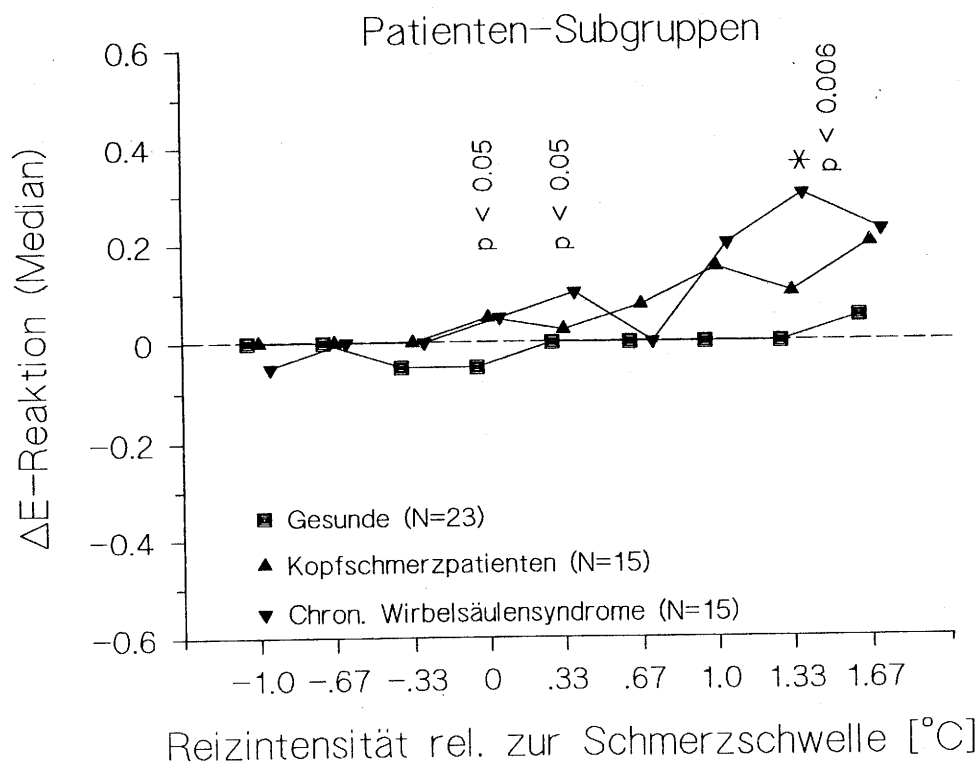
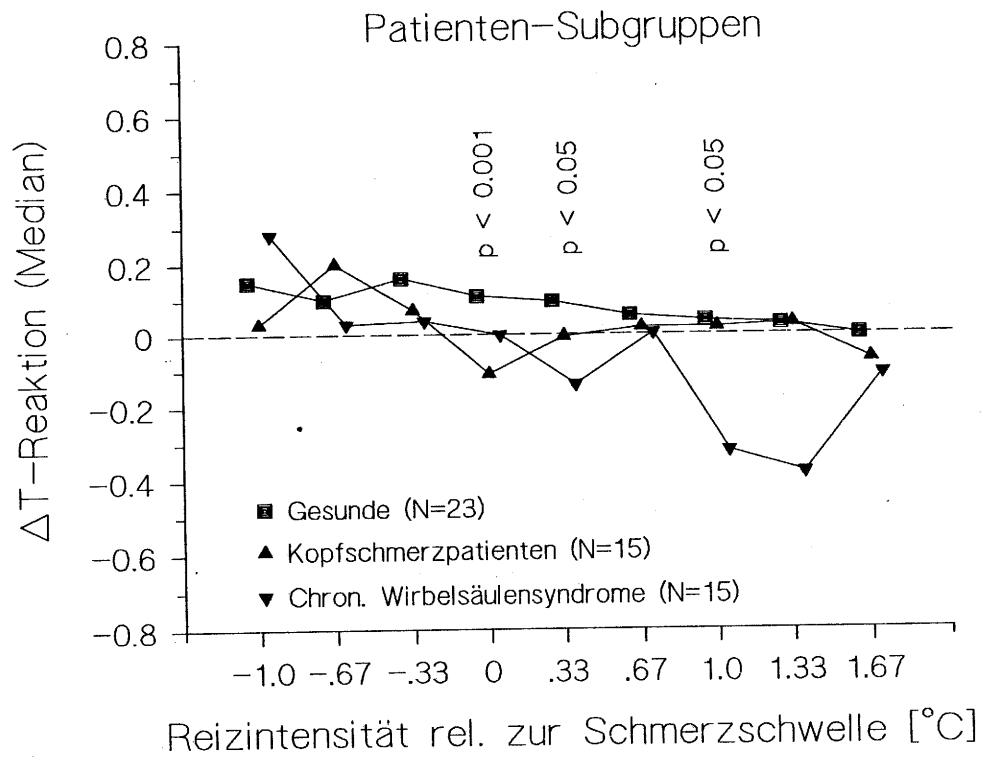


Abb. 9 & 10: Unterschiedliche Sensibilisierungsneigung bei Patientenuntergruppen

5. Diskussion

Im experimentellen Schmerzmodell tonischer Hitzereize können im Verlauf der Reize Modulationen der Schmerzwahrnehmung in Verhalten und subjektivem Empfinden gemessen werden, welche eine funktionale Beziehung zur Schmerzschwelle zeigen. Chronische Schmerzpatienten unterscheiden sich in solchen Wahrnehmungsveränderungen von Gesunden durch eine verstärkte Sensibilisierungsneigung bei eindeutig schmerzhaften Reizen. Demnach sind die Reizbedingungen des experimentellen Schmerzmodells geeignet, relevante Merkmale einer veränderten Schmerzwahrnehmung chronischer Schmerzpatienten abzubilden. Der Befund verstärkter Sensibilisierungsneigung bei Patienten ist mit neurophysiologischen Modellen der Chronifizierung konform. Der Versuch einer Gruppentrennung bei den Schmerzpatienten deutet an, daß bestimmte Patientengruppen durch unterschiedlich ausgeprägte Sensibilisierungsneigung charakterisiert sein könnten. Möglicherweise findet eine schon an anderer Stelle berichtete erhöhte zentralnervöse und autonome Reaktionsbereitschaft bei chronischen Wirbelsäulensyndromen ihren Ausdruck im subjektiven Empfinden (Flor et al. 1993). Denkbar wäre auch, daß durch das tonische Reizmodell vorzugsweise Schmerzcharakteristiken realisiert werden, die eher den häufigen Dauerschmerzen der Wirbelsäulensyndrome entsprechen, als den eher anfallsartigen, episodischen Schmerzen der Kopfschmerzsyndrome. Sensibilisierung bei Kopfschmerzpatienten wäre demnach eher durch repetitive, phasische Reize nachweisbar als durch tonische Reize. Zur weiteren Klärung der differentiellen Eigenschaften der Sensibilisierungsneigung sind jedoch weitere Studien mit einer verbesserten Gruppentrennung notwendig.

Zu den Reizbedingungen im tonischen Schmerzmodell ist festzuhalten, daß tonische Reize offenbar schmerzhafter empfunden werden als phasische Reize. In beiden Gruppen scheint mit dem tonischen Schwellenmaß ein relativ stabiler Kennwert der Schmerzschwelle definiert zu sein, mit geringerer Variabilität als die Schmerzschwelle mit phasischen Reizen. Beide Schwellenmaße können jedoch die Untersuchungsgruppen nicht trennen und liefern somit keine relevante Information zur Schmerzwahrnehmung chronischer Patienten. Erst die Applikation tonischer Reize in einem weiten Bereich um die Schmerzschwelle bzw. bei eindeutig schmerzhaften Reizintensitäten vermag spezifische Sensibilisierungsreaktionen der Patienten abzubilden. Das Schmerzmodell auf der Basis tonischer Hitzereize erweist sich demnach hinsichtlich der folgen-

den Faktoren als geeignet zur Untersuchung von Charakteristika veränderter Schmerzwahrnehmung bzw. von Chronifizierungsmechanismen:

1) Das Schmerzmodell kann relevante Merkmale der infolge Chronifizierung veränderten Schmerzwahrnehmung, wie die Sensibilisierungsneigung, in psychophysikalischen Kennwerten abbilden. Solche Kennwerte differenzieren Gesunde und Schmerzpatienten und möglicherweise auch Patienten-Subgruppen mit unterschiedlicher Schmerzverarbeitung.

2) Die Applikation von Reizintensitäten oberhalb der Schmerzschwelle scheint dabei eine notwendige Voraussetzung für die Beobachtung solcher Merkmale zu sein. Klassische psychophysikalische Schwellen oder auch tonische Schwellen können vermutlich aufgrund der zu geringen Reizintensität diese Charakteristika der Schmerzwahrnehmung nicht erfassen.

Die Voraussetzungen für mögliche diagnostische Anwendungen solcher Kennwerte dynamischer Anpassungsprozesse der Schmerzwahrnehmung im experimentellen Schmerzmodell tonischer Hitzreize müssen in weiteren Studien geklärt werden.

Literatur

- Anton, F., Kreh, A., Reeh, P. W. & Handwerker, H. O. (1984). Algesimetry using natural stimuli of long duration. In B. Bromm (Hrsg.), Pain measurement in man. Neurophysiological correlates of pain. Amsterdam: Elsevier.
- Coderre, T. J., Katz, J., Vaccarino, A. L. & Melzack, R. (1993). Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. Pain, 52, 259-285.
- Greene, L. C. & Hardy, J. D. (1962). Adaptation of thermal pain in the skin. Journal of applied Physiology, 17, 693-696.
- Hölzl, R., Möltner, A., Haslbeck, M. & Strian, F. (1993). Validitätsbedingungen thermozeptiver Maße in der Diagnostik der diabetischen Neuropathie kleiner Nervenfasern (Forschungsbericht Nr. 24 aus dem Otto-Selz-Institut für Psychologie der Universität Mannheim). Mannheim:
- Kleinböhl, D., Hölzl, R., Möltner, A., Osswald, P. M. & Rommel, C. (1993). Sensitization and adaptation to tonic heat stimulation in chronic pain patients. Abstracts. 7th World Congress on Pain, August 1993, Paris, France. IASP-Publications, Seattle, Abs. 1014.
- LaMotte, R. H. (1979). Intensive and temporal determinants of thermal pain. In D. Kenshalo (Hrsg.), Sensory functions of the skin in primates. Oxford: Pergamon Press.
- Lautenbacher, S., Galfe, ., Hölzl, R. Strian, F. (1989). Threshold tracking for assessment of long-term adaptation and sensitization in pain perception. Percept-Mot-Skills, 69 (2), 579-89.
- Lautenbacher, S., Möltner, A. & Strian, F. (1992). Psychophysical features of the transition from pure heat perception to heat pain perception. Perception & Psychophysics, 52 (6), 685-690.
- Severin, F., Lehmann, W. P. & Strian, F. (1985). Subjective Sensitization to Tonic heat as an Indicator of Thermal Pain. Pain, 21.
- Yarnitsky, D. & Ochoa, D. (1990). Studies of heat pain sensation in man: Perception thresholds, rate of stimulus rise and reaction time. Pain, 40, 85-91.